

## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)Date of mailing (day/month/year)  
18 February 2000 (18.02.00)

To:

FLACCUS, Rolf-Dieter  
Bussardweg 10  
D-50389 Wesseling  
ALLEMAGNEApplicant's or agent's file reference  
LTS 14/97 PCT

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/EP98/05652International filing date (day/month/year)  
05 September 1998 (05.09.98)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

 the applicant     the inventor     the agent     the common representative

## Name and Address

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH  
Irlicher Strasse 55  
D-56567 Neuwied  
Germany

## State of Nationality

DE

## State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

 the person     the name     the address     the nationality     the residence

## Name and Address

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
Lohmannstrasse 2  
D-56626 Andernach  
Germany

## State of Nationality

DE

## State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

 the receiving Office

 the designated Offices concerned

 the International Searching Authority

 the elected Offices concerned

 the International Preliminary Examining Authority

 other:
The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

## Authorized officer

Yolaine CUSSAC

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/15528</b>	
<b>C07D 489/04, A61K 31/485</b>	<b>A1</b>	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>1. April 1999 (01.04.99)</b>

(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/05652</b>	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>5. September 1998 (05.09.98)</b>	
(30) Prioritätsdaten: <u>197 42 296.9</u> 25. September 1997 (25.09.97) DE <u>198 34 005.2</u> 29. Juli 1998 (29.07.98) DE	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>1. April 1999 (01.04.99)</b>
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]</b> ; Irrlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>HOFFMANN, Rainer [DE/DE]</b> ; Burghofstrasse 123, D-56566 Neuwied (DE). <b>ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]</b> ; Im Schloßgarten 10, D-56170 Bendorf (DE). <b>KOCH, Andreas [DE/DE]</b> ; Grubenstrasse 1, D-56581 Melsbach (DE). <b>HILLE, Thomas [DE/DE]</b> ; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). <b>ADAM, Bernd [DE/DE]</b> ; Marktplatz 11, D-34613 Treysa (DE). <b>MATUSCH, Rudolf [DE/DE]</b> ; Am Hasenkuppel 18A, D-35041 Marburg (DE).	
(74) Anwalt: <b>FLACCUS, Rolf-Dieter</b> ; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).	

(54) Title: ACIDIC ADDITION SALTS OF MORPHINE-ALKALOIDS AND THE APPLICATION THEREOF(54) Bezeichnung: SÄUREADDITIONSSALZE VON MORPHIN-ALKALOIDEN UND DEREN VERWENDUNG**(57) Abstract**

The invention relates to a material consisting of the acidic addition salt of a morphine alkaloid and an organic acid. The organic acid is selected from: monoesters of C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub> dicarboxylic acids with monovalent C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcohols; C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sulphonics acids; substituted benzoic acids selected from the group of halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxy alkyl-, and/or alkoxy-substituted benzoic acids and the amino substituted benzoic acids alternatively alkylated on the N atom; 5 or 6 ring heterocycles with at least one N or S atom and one carboxyl groups function; saturated or unsaturated, alternatively substituted oxocarboxylic acids with 5 to 10 C atoms; phenyl- or phenoxy-substituted saturated C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> carboxylic acid; aliphatic, aromatic or heterocyclic C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> amino acids, wherein one amino group is substituted with an alternatively substituted C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkanoyl group or an alternatively substituted benzoyl group.

**(57) Zusammenfassung**

Bereitgestellt wird ein Stoff, bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure. Die organische Säure ist ausgewählt aus: Monoestern von C<sub>3</sub>- bis C<sub>16</sub>-Dicarbonsäuren mit einwertigen C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoholen, C<sub>2</sub>- bis C<sub>16</sub>-Sulfinsäuren, substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren, 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N- oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen, phenyl- oder phenoxy-substituierten gesättigten C<sub>2</sub>- bis C<sub>4</sub>-Carbonsäuren, aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 14/97 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 98/ 05652</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/09/1998</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>25/09/1997</b>
Anmelder <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).
2.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).
3.  In der internationalen Anmeldung ist **ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
  - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde.
    - dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 

Abb. Nr. \_\_\_\_\_  wie vom Anmelder vorgeschlagen  keine der Abb.

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

## INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05652

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D489/04 A61K31/485

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 626 539 A (B. AUNGST ET AL.) 2. Dezember 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 3, Zeile 60 - Spalte 4, Zeile 2 siehe Spalte 4, Zeile 18 - Zeile 34 ---	1,4
X	US 4 879 297 A (M. MAHJOUR ET AL.) 7. November 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 45 - Zeile 64 ---	1,4
X	US 5 374 645 A (T. KURIHARA-BERGSTROM ET AL.) 20. Dezember 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 3, Zeile 34 - Zeile 37 siehe Spalte 3, Zeile 60 - Spalte 4, Zeile 1 ---	1
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. Dezember 1998

29/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 908 389 A (M. MAHJOUR ET AL.) 13. März 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 11 - Zeile 28 ---	1
X	DE 524 639 C (CHEMISCHE FABRIK VORM. SANDOZ) 9. Mai 1931 siehe Beispiele 3-5 ---	1,4
X	DE 11 72 267 B (LES LABORATOIRES DAUSSE S.A.) 18. Juni 1964 siehe Beispiel ---	1
X	DE 728 804 C (J. L. REGNIER) 3. Dezember 1942 siehe Beispiele 1,2 ---	1
A	FR 1 479 209 A (CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE) 28. März 1967 siehe das ganze Dokument ---	1
A	FR 6 598 M (PLURIPHARM) 6. Januar 1969 siehe das ganze Dokument ---	1
A	EP 0 472 501 A (CIBA-GEIGY AG) 26. Februar 1992 siehe Anspruch 1 ---	1
A	DE 196 07 395 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 4. September 1997 siehe Ansprüche 1,2 ---	1
A	WO 95 04058 A (LES LABORATOIRES MERAM) 9. Februar 1995 siehe Anspruch 1 -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05652

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4626539	A	02-12-1986	AU 574628 B		07-07-1988
			AU 4590585 A		13-02-1986
			EP 0171742 A		19-02-1986
			GR 851954 A		10-12-1985
			JP 61083116 A		26-04-1986
US 4879297	A	07-11-1989	SG 159894 G		17-03-1995
			DE 3873770 A		17-09-1992
			EP 0375689 A		04-07-1990
			HK 149794 A		06-01-1995
			JP 2503672 T		01-11-1990
			WO 8809676 A		15-12-1988
			CA 1312547 A		12-01-1995
US 5374645	A	20-12-1994	NONE		
US 4908389	A	13-03-1990	CA 1316825 A		27-04-1993
			EP 0261429 A		30-03-1988
			GR 3000536 T		31-07-1991
			JP 63126832 A		30-05-1988
DE 524639	C		NONE		
DE 1172267	B		NONE		
DE 728804	C		NONE		
FR 1479209	A		NONE		
FR 6598	M	06-01-1969	NONE		
EP 472501	A	26-02-1992	AT 137753 T		15-05-1996
			AU 652951 B		15-09-1994
			AU 8268591 A		27-02-1992
			CA 2049649 A		24-02-1992
			DE 59107784 D		13-06-1996
			DK 472501 T		28-05-1996
			ES 2086515 T		01-07-1996
			FI 913949 A, B,		24-02-1992
			GR 3019872 T		31-08-1996
			HU 209308 B		28-04-1994
			IE 72479 B		23-04-1997
			IL 99213 A		31-07-1995
			JP 4257587 A		11-09-1992
			NO 179175 B		13-05-1996
			NZ 239495 A		26-05-1997
			PT 98731 A		31-07-1992
			US 5190947 A		02-03-1993
DE 19607395	A	04-09-1997	AU 1769597 A		16-09-1997
			CZ 9802657 A		11-11-1998
			WO 9731918 A		04-09-1997
			EP 0883619 A		16-12-1998
			NO 983864 A		21-08-1998
WO 9504058	A	09-02-1995	FR 2708611 A		10-02-1995

Translation

PATENT COOPERATION TREATY 21 MAY 2000  
PCT  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT  
(PCT Article 36 and Rule 70)

8

Applicant's or agent's file reference LTS 14/97 PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP98/05652	International filing date (day/month/year) 05 September 1998 (05.09.98)	Priority date (day/month/year) 25 September 1997 (25.09.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 489/04, A61K 31/485		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>6</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
<input checked="" type="checkbox"/> I Basis of the report
<input type="checkbox"/> II Priority
<input type="checkbox"/> III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
<input type="checkbox"/> IV Lack of unity of invention
<input checked="" type="checkbox"/> V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
<input type="checkbox"/> VI Certain documents cited
<input type="checkbox"/> VII Certain defects in the international application
<input type="checkbox"/> VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 April 1999 (16.04.99)	Date of completion of this report 18 January 2000 (18.01.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05652

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

the international application as originally filed.

the description, pages 1 - 16, as originally filed,

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,

Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,

Nos. 2 - 6, filed with the letter of 30 September 1999 (30.09.1999),

Nos. 1, filed with the letter of 13 October 1999 (13.10.1999).

the drawings, sheets/fig 1/5 - 5/5, as originally filed,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. 1 - 17

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 98/05652

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2, 3, 5-12, 14-16	YES
	Claims	1, 4, 13	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

## 1. Cited documents

D1: US-A-4 626 539 (B. AUNGST ET AL.), December 2, 1986,  
cited in the application

D2: US-A-4 879 297 (M. MAHJOUR ET AL.) November 7, 1989,  
cited in the application

D3: US-A-5 374 645 (T. KURIHARA-BERGSTROM ET AL.)  
December 20, 1994, cited in the application

D4: US-A-4 908 389 (M. MAHJOUR ET AL.), March 13, 1990,  
cited in the application

D5: DE-C-524 639 (CHEMISCHE FABRIK VORM. SANDOZ), May 9,  
1931

D6: DE-B-11 72 267 (LES LABORATOIRES DAUSSE S.A.) June  
18, 1964

D7: DE-C-728 804 (J.L. REGNIER), December 3, 1942

D8: FR-A-1 479 209 (CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE), March 28, 1967

D9: FR-M-6 598 (PLURIPHARM), January 6, 1969

D10: EP-A-0 472 501 (CIBA-GEIGY AG), February 26, 1992

D11: DE-A-196 07 395 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH),  
September 4, 1997

D12: WO-A-95/04058 (LES LABORATOIRES MERAM), February 9,  
1995.

The above designations will be retained throughout the

procedure.

## 2. Novelty

2.1 Claim 1 comprises a transdermal or transmucosal agent for administering morphine alkaloids, characterised in that the morphine alkaloid is present as the acidic addition salt of specific organic acids. It is irrelevant to the assessment of novelty whether the claimed morphine acidic addition salts are described as a "substance" or as a "transdermal or transmucosal agent". Since Claim 1 does not contain any further characterisation other than the fact that the morphine (I) is present as one of the acidic addition salts listed, Claim 1 comprises in principle the salts defined therein *per se*. (Insofar as suitability as a transdermal or transmucosal agent is present, then it must be assumed that this suitability is an inherent property of the morphine acidic addition salts.)

The cited prior art already discloses acidic addition salts of morphine derivatives which prejudice the novelty of the subject matter of Claim 1 and some of which also prejudice the novelty of Claim 4 (see also the relevant sources specified in the international search report):

D1 discloses the tosylates and salicylates of morphines;

D2 describes tosylates of morphines;

D3 and D4 disclose salicylates of morphines;

D5 discloses the ethane sulphonic acid salt and the isopropane sulphonic acid salt of benzyl morphine;

D6 describes the bis-guaiacol sulphonic acid salt of a morphine derivative;

D7 discloses morphine phenylproponiate and morphine phenylbutyrate.

2.2 In its present form, Claim 13 comprises morphine acidic addition salts *per se* which, in the applicants'

opinion, are not disclosed by the prior art documents. It appears, however, that at least the sulphonic acid salts disclosed in D5 prejudice the novelty of Claim 13.

2.3 Documents D8-D12 likewise disclose salts of morphine derivatives with organic acids, which, however, are comprised by neither Claim 1 nor Claim 13.

### 3. Inventive step

3.1 According to page 3 of the description, the application addresses the problem of developing acidic addition salts of morphine derivatives of Formula (I) which have better properties than known salts; in particular, permeability through the skin should be increased.

3.2 D1-D4 are considered the closest prior art with regard to inventive step, since they likewise solve the problem of improving the skin-permeability of morphine derivatives.

3.3 Each of documents D1 to D4 discloses that permeability is improved by adding various enhancers (there is no mention of an improvement by converting the morphine derivatives into their acidic addition salts). Nevertheless, the actual morphine derivatives can already be present in the form of their salts, tosylates (toluenesulphonic acid salts) and salicylates also being explicitly mentioned: These salts clearly fall, however, under the definition of the present Claim 1 (as specified under point 2.1). This means that if this application addresses the problem of developing morphine salts having improved skin permeability in relation to known salts, then it should have been shown, through comparison with

the known tosylates and salicylates (that were comprised by the present Claim 1), that this problem was actually solved. It is added that this should have been shown, in principle, with all salts of organic acids comprised by Claim 1, since the only feature they have in common is clearly that of a morphine addition salt with an organic acid and this feature, as shown above, is already prior art.

3.4 The applicants have carried out tests in which the permeation of morphine salts as per the application is compared with morphine proponiate and morphine formiate. These comparisons are not, however, relevant, since the comparative salts used therein do not represent the closest prior art (cf. 3.3). It can therefore be said merely that the subject matter of the application solves the problem of developing **further** morphine salts to be used as a transdermal drug, the permeation values of which (Examples 1 to 10) differ widely. However, without relevant quantitative comparative tests, the solution to this problem cannot be considered inventive, since transdermal agents containing acidic addition salts of morphines are already known from the prior art, as shown above; the fact that these agents contain additional enhancers has no bearing on the qualitative assessment.  
(*N.B.: The applicants assert, on page 1 of the description, that the salts known from D1-D4 have only low skin-permeability. However, the tosylates and salicylates comprised by Claim 1 are mentioned therein. Hence, it is not at all clear why proponiates and formiates were used as comparisons.*)

3.5 The applicants have also stated that acidic addition salts of morphine alkaloids can be received by the skin up to 25 times better than the starting base. However, this

is not relevant to the argument concerning inventive step, since the problem being addressed (see 3.1) is not to improve permeability in relation to the corresponding free morphine base, but in relation to known morphine salts.

**3.6** It is pointed out that the applicants have not convincingly shown that the problem defined under 3.1 has actually been solved (in view of the prior art, a comparison using tosylates and salicylates is necessary). Consequently, there is no clear basis on which to acknowledge an inventive step. The **objection concerning a lack of inventive step** concerns **Claims 1-12** as well as **Claim 13, Claim 14** (which would be considered inventive only if Claim 1 were inventive) and device **Claims 15 and 16**.

T 13

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

REC'D 24 JAN 2000

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT PCT**

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 14/97 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP98/05652</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/09/1998</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>25/09/1997</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C07D489/04</b>		
Anmelder <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al.</b>		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.</p>	
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>	

Datum der Einreichung des Antrags <b>16/04/1999</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>18. 01. 00</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Hass, C</b>   Tel. Nr. +49 30 25901 340

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05652

## **I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

## 1-16 ursprüngliche Fassung

### **Patentansprüche, Seiten:**

2-6	eingegangen am	02/10/1999	mit Schreiben vom	30/09/1999
1	eingegangen am	16/10/1999	mit Schreiben vom	13/10/1999

### **Zeichnungen, Blätter:**

1/5-5/5 ursprüngliche Fassung

## 2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.: 1-17  
 Zeichnungen, Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

#### 4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05652

**V. Begründet Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 2,3,5-12,14-16 Nein: Ansprüche 1,4,13
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-16 Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Zitierte Dokumente**

D1 = US 4 626 539 A (B. AUNGST ET AL.) 2. Dezember 1986, in der Anmeldung erwähnt

D2 = US 4 879 297 A (M. MAHJOUR ET AL.) 7. November 1989, in der Anmeldung erwähnt

D3 = US 5 374 645 A (T. KURIHARA-BERGSTROM ET AL.) 20. Dezember 1994, in der Anmeldung erwähnt

D4 = US 4 908 389 A (M. MAHJOUR ET AL.) 13. März 1990, in der Anmeldung erwähnt

D5 = DE 524 639 C (CHEMISCHE FABRIK VORM. SANDOZ) 9. Mai 1931

D6 = DE 11 72 267 B (LES LABORATOIRES DAUSSE S.A.) 18. Juni 1964

D7 = DE 728 804 C (J. L. REGNIER) 3. Dezember 1942

D8 = FR 1 479 209 A (CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE) 28. März 1967

D9 = FR 6 598 M (PLURIPHARM) 6. Januar 1969

D10 = EP 0 472 501 A (CIBA-GEIGY AG) 26. Februar 1992

D11 = DE 196 07 395 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH) 4. September 1997

D12 = WO 95 04058 A (LES LABORATOIRES MERAM) 9. Februar 1995

Die angegebenen Bezeichnungen werden im gesamten Verfahren beibehalten.

**2. Neuheit**

**2.1** Anspruch 1 umfaßt ein transdermales oder transmucosales Mittel zu Verabreichung von Morphin-Alkaloiden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Morphin-Alkaloid als Säureadditionssalz bestimmter organischer Säuren vorliegt. Für die Beurteilung der Neuheit ist es unerheblich, ob die beanspruchten Morphin-Säureadditionssalze als "Stoff" oder als "transdermales oder transmucosales Mittel" bezeichnet werden. Da Anspruch 1 keine weitere Charakterisierung enthält außer der,

daß das Morphin (I) als eines der aufgezählten Säureadditionssalze vorliegt, umfaßt der Anspruch 1 im Prinzip die dort definierten Salze *per se*. (Sofern eine Eignung als transdermales oder transmucosales Mittel vorhanden ist, dann muß angenommen werden, daß diese Eignung eine den Morphinsäureadditionssalzen innewohnende Eigenschaft ist.)

Aus dem zitierten Stand der Technik sind nun bereits Säureadditionssalze von Morphinderivaten bekannt, die den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich treffen und von denen einige auch neuheitsschädlich für den Anspruch 4 sind (siehe auch die im internationalen Recherchenbericht angegebenen relevanten Fundstellen):

D1 offenbart die Tosylate und Salicylate von Morphinien;

D2 beschreibt Tosylate von Morphinien;

D3 und D4 offenbaren Salicylate von Morphinien

D5 offenbart das Ethansulfonsäuresalz und das Isopropansulfonsäuresalz des Benzylmorphins;

D6 beschreibt das Bis-guajakolsulfonsäuresalz eines Morphinderivats;

D7 offenbart das Morphinphenylpropionat und das Morphinphenylbutyrat.

**2.2** Anspruch 13 in der vorliegenden Form umfaßt Morphin-Säureadditionssalze *per se*, die nach Einschätzung der Anmelderin nicht in den Dokumenten des Standes der Technik offenbart sind. Es scheint jedoch, daß zumindest die in D5 offenbarten Sulfonsäuresalze neuheitsschädlich für Anspruch 13 sind.

**2.3** Die Dokumente D8-D12 offenbaren ebenfalls Salze von Morphinderivaten mit organischen Säuren, welche aber weder von Anspruch 1, noch von Anspruch 13 umfaßt sind.

### **3. Erfinderische Tätigkeit**

**3.1** Gemäß der Beschreibung, Seite 3, besteht die der Anmeldung zugrunde liegende Aufgabe darin, Säureadditionssalze von Morphinderivaten der Formel (I) bereitzustellen, die gegenüber den bekannten Salzen verbesserte Eigenschaften aufweisen; insbesondere soll die Permeabilität durch die Haut erhöht sein.

**3.2** Bezuglich der erfinderischen Tätigkeit sind D1-D4 als nächster Stand der Technik anzusehen, da dort ebenfalls die Aufgabe gelöst wird, die Haut-Permeabilität von

Morphinderivaten zu verbessern.

3.3 In jedem der Dokumente D1 bis D4 wird offenbart, daß die Permeabilität durch Zugabe verschiedener Enhancer verbessert wird (über eine Verbesserung durch die Überführung der Morphinderivate in ihre Säureadditionssalze wird dort nichts ausgesagt). Allerdings können die Morphinderivate selbst aber bereits in Form ihrer Salze vorliegen, wobei auch Tosylate (Toluolsulfonsäuresalze) und Salicylate explizit erwähnt sind: Diese Salze fallen jedoch eindeutig unter die Definition des vorliegenden Anspruchs 1 (wie unter Punkt 2.1 ausgeführt). Das bedeutet, wenn dieser Anmeldung die Aufgabe zugrunde liegt, Morphinsalze bereitzustellen, die **gegenüber den bekannten Salzen** eine verbesserte Hautpermeabilität aufweisen, dann hätte anhand des Vergleichs mit den bekannten Tosylaten und Salicylaten (die vom ursprünglichen Anspruch 1 umfaßt waren) gezeigt werden müssen, daß diese Aufgabe tatsächlich gelöst wurde. Es sei hinzugefügt, daß dies im Prinzip mit allen von Anspruch 1 umfaßten Salzen organischer Säuren hätte gezeigt werden müssen, da sie offenbar nur das gemeinsame Merkmal besitzen, ein Morphinadditionssalz mit einer organischen Säure zu sein - und dieses Merkmal ist, wie oben gezeigt, bereits Stand der Technik.

3.4 Die Anmelderin hat nun Versuche ausgeführt, bei denen die Permeation von Morphinsalzen gemäß der Anmeldung mit Morphinpropionat und Morphininformiat verglichen wird. Diese Vergleiche sind jedoch nicht relevant, da die dort verwendeten Vergleichssalze nicht den nächsten Stand der Technik repräsentieren (siehe 3.3). Es kann daher lediglich gesagt werden, daß mit dem Gegenstand der Anmeldung die Aufgabe gelöst wurde, **weitere** Morphinsalze zur Verwendung als transdermales Pharmazeutikum bereitgestellt werden, deren Permeationswerte (Beispiele 1 bis 10) zudem noch stark unterschiedlich sind. Die Lösung dieser Aufgabe kann jedoch bei Nichtvorliegen relevanter quantitativer Vergleichsversuche nicht als erfinderisch angesehen werden, da aus dem Stand der Technik, wie oben gezeigt, bereits transdermale Mittel bekannt sind, die Säureadditionssalze von Morphinien enthalten; daß diese Mittel zusätzliche Enhancer enthalten, spielt für die qualitative Betrachtung keine Rolle (*Anmerkung: Die Anmelderin behauptet auf Seite 1 der Beschreibung, daß die aus D1-D4 bekannten Salze nur eine geringe Haut-Permeabilität haben. Gerade dort werden jedoch die von Anspruch 1 umfaßten Tosylate und Salicylate erwähnt. Insofern ist nicht nachzuvollziehen, warum als Vergleiche gerade die Propionate und*

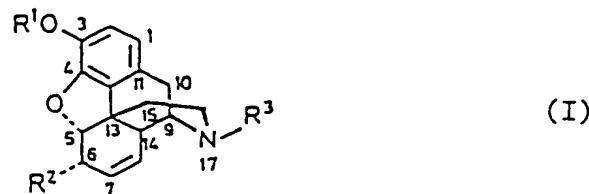
*Formiate herangezogen wurden.)*

**3.5** Die Anmelderin hat ergänzend mitgeteilt, daß Säureadditionssalze von Morphinalkaloiden bis zu fast 25-mal besser über die Haut aufgenommen werden können als die zugrundeliegenden Basen. Dies ist allerdings als Argument für die erforderliche Tätigkeit nicht relevant, da gemäß der gestellten Aufgabe (siehe 3.1) nicht die Verbesserung der Permeabilität gegenüber der entsprechenden freien Morphinbase, sondern gegenüber bekannten Morphinsalzen angestrebt wird.

**3.5** Es wird festgestellt, daß die Anmelderin nicht glaubhaft gemacht hat, daß die unter 3.1 definierte Aufgabe tatsächlich gelöst wurde (anhand des Standes der Technik ergibt sich zwingend der Vergleich mit Tosylaten und Salicylaten). Es ist daher keine Basis sichtbar, auf welcher eine erforderliche Tätigkeit anerkannt werden könnte. Der **Einwand mangelnder erforderlicher Tätigkeit** betrifft sowohl die **Ansprüche 1-12** als auch den **Anspruch 13**, den **Anspruch 14** (der nur als erforderlich anzusehen wäre, falls Anspruch 1 erforderlich wäre) und die auf die Verwendung abzielenden **Ansprüche 15 und 16**.

## Neue Patentansprüche

1. Transdermales oder transmucosales Mittel zur Verabreichung von ~~Morphin Alkaloid als Säureadditionssalz einer organischen Säure von~~ Morphin-Alkaloiden der nachfolgenden Formel I



wobei R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, C(O)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den einwertigen Resten H, OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, wobei in diesem Falle die vierte Valenz des (6)-C-Atoms durch H belegt ist, oder den zweiwertigen Resten =O, =CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl- sowie

- die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N<sub>17</sub> eine Nitroxylgruppe vorliegen kann,

dadurch gekennzeichnet, daß es das Morphin-Alkaloid als Säureadditionssalz einer organischen Säure aufweist, die ausgewählt ist aus:

- Monoestern von C<sub>1</sub>-bis C<sub>16</sub>-Dicarbonsäuren mit einwertigen C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkoholen, insbesondere Methanol,
- C<sub>1</sub> bis C<sub>16</sub>-Sulfonsäuren,
- substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxy-

alkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,

- substituierten oder nicht-substituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N-Atom oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, insbesondere einer Carboxy-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl- oder den wahlweise verzweigten Carboxypropyl- oder Carboxybutylgruppen als Substituenten,
- gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,
- phenyl- oder phenoxy-substituierten gesättigten C<sub>2</sub>-bis C<sub>4</sub>-Carbonsäuren,
- aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus aliphatischen Mono-amino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit einer C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe, welche einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl, oder worin die Aminogruppe substituiert ist mit dem Benzoylrest, welcher einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl, Halogen, Amino oder Hydroxy.
3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus aliphatischen C<sub>2</sub>-

GEÄNDERTES BLATT  
IPEA/EP

$C_6$ -Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit der Acetyl- oder der Benzoylgruppe.

4. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus:

- hydroxy- ( $C_1$ -bis  $C_4$ )-alkyl,  $C_1$ -bis  $C_6$ -alkoxy- ( $C_1$ -bis  $C_4$ )-alkyl- oder p- oder m-hydroxysubstituierten Benzoesäuren,

Monoestern von  $C_5$ - bis  $C_{10}$ -Dicarbonsäuren, insbesondere Suberinsäure, Azelainsäure und Sebacinsäure,

$C_4$ - bis  $C_6$ -Sulfonsäuren, insbesondere Hexansulfonsäure.

5. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure ausgewählt ist aus  $C_1$ - bis  $C_4$ -alkylsubstituierten Benzoesäuren, bevorzugt  $C_1$ - bis  $C_4$ -trialkyl-substituierten Benzoesäuren.

6. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Hexansulfonsäure, Aminobenzoesäure oder Trimethylbenzoesäure ist.

7. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der 5- oder 6-Ringheterocyclus eine Pyridincarbonsäure, bevorzugt Nicotinsäure oder Liponsäure, ist.

8. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Oxo-Carbonsäure um eine wahlweise ungesättigte 2-, 4-, 5- oder 9-Oxo-Carbonsäure handelt.

9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxo-Carbonsäure 5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure, Lävulin-

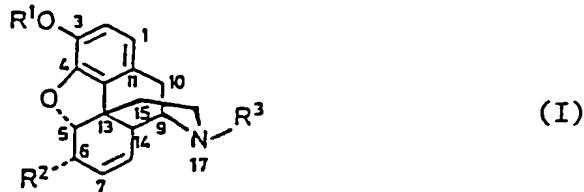
säure oder Oxo-dec-2-ensäure ist.

10. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Acetylglycin oder Hippursäure ist.

11. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Morphin-Alkaloid Morphin, Codein, Heroin, Ethylmorphin, Levorphanol oder Hydromorphon ist.

12. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Lösung oder Suspension des Säureadditionssalzes in Glycerin, Ethylenglycol, Dimethylisosorbit, Ölsäure und/oder Dimethylsulfoxid umfaßt.

13. Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloid und organischer Säure, wobei das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:



wobei R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, C(O)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den einwertigen Resten H, OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, wobei in diesem Falle die vierte Valenz des (6)-C-Atoms durch H belegt ist, oder den zweiwertigen Resten =O, =CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl- sowie

- die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N<sub>1</sub>, eine Nitroxylgruppe vorliegen kann,

dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus:

- Monoestern von C<sub>1</sub>- bis C<sub>16</sub>-Dicarbonsäuren mit einwertigen C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoholen, insbesondere Methanol,
- C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>- und C<sub>8</sub>- bis C<sub>16</sub>-Sulfonsäuren,
- der Gruppe der halogen-, p- und m-hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxysubstituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,
- substituierten oder nicht substituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N-Atom oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, insbesondere einer Carboxy-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl- oder den wahlweise verzweigten Carboxypropyl- oder Carboxybutylgruppen als Substituenten,
- gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,
- phenoxysubstituierten gesättigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Carbonsäuren.
- aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.

14. Verfahren zur Herstellung von Säureadditionssalzen nach Anspruch 13, umfassend die Schritte, daß eine Lösung des Morphin-Alkaloids vorgelegt, in einem weiteren

GEÄNDERTES BLATT  
IPEA/EP

Schritt mit äquimolaren Mengen einer Lösung der organischen Säure umgesetzt und das erhaltene Additionssalz isoliert wird.

15. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 1 zur Formulierung von Präparaten zur Schmerzbekämpfung oder für die Entzugstherapie von Drogenabhängigen.
16. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Lotion, Salbe, Creme, ein Gel oder Spray, eine iontophoretische Vorrichtung, ein transmucosales therapeutisches System oder ein transdermales therapeutisches System (TTS), umfassend eine wahlweise wirkstoffundurchlässige Rückschicht und eine Reservoirschicht, handelt.